© Springer-Verlag 2017

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

01/17

memo – inOncology 特刊

WCLC 2016 大会报告

肺癌全球大会文摘

国际肺癌研究协会（IASLC）第十七届世界肺癌大会报告，
2016 年 12 月 4 日–7 日，维也纳

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构： Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2017 Springer-Verlag/Vienna. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事： Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. **医学文案作者：** Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller. **版面设计：** Katharina Bruckner.
出版地： Vienna. **制作地：** Fulda. **印刷：** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

本出版社不对在此提供信息的准确性、完整性或实用性，或者任何观点意见承担任何法律责任或义务。本出版社、其代理商及雇员对因持有、出版、使用或依赖从本报告获得的信息而直接或间接造成的损失或破坏一律不承担任何责任。报告内容基于诚信提供，但不附带任何暗示保证。

本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。
本期内容仅针对美国、英国、澳大利亚和加拿大以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 抗 EGFR 治疗领域显著进展

7 *ALK* 阳性 NSCLC 的新兴治疗：全新选择与挑战并存

9 *EGFR* 突变及其它突变背景下的液体活检

11 免疫疗法：新型抗 PD-L1 抗体与各种组合方案

15 专访：“哪类人群适合免疫疗法？”

16 采用尼达尼布（nintedanib）抗血管生成：在间皮瘤中的活性和潜在生物标志物

17 改变实践的肺癌分期细分完善

18 *HER2* 驱动突变抑制能够带来获益



© Fotolia/Sergey Borisov

编委会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
Wolfgang Hilbe, MD, Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本期 Lecture Board：
David P. Carbone, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Martin Filipits, MD; Anders Mellemgaard, MD, PhD; Remón Rami-Porta, MD; Benjamin Solomon, MBBD, PhD; Johan Vansteenkiste, MD.

Boehringer Ingelheim

由 Boehringer Ingelheim 提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们，

2016 年 12 月 4 日至 7 日，IASLC 第十七届世界肺癌大会（WCLC）在奥地利维也纳举行，吸引了来自 93 个国家的 6500 多名与会者。本期《memo inOncology》大会报告总结了 IASLC WCLC 2016 上提出的科学见解，内容涵盖与肺癌诊断和治疗相关的一系列主题。

国际肺癌研究协会（IASLC）的使命是在世界范围内攻克胸部癌症。我们试图通过推动研究和教育，以及通过与其它基金会、患者组织和卫生当局合作，来实现这一目标。在全球社群宣教和促进下一代研究和护理人员就业方面，我们也在投入大量努力。为了资助我们的研究和教育任务，IASLC 已设立基金会，目前资助的经费和奖学金超过以往任何时候。例如 IASLC 肺癌分期项目和当前的分子分期项目等一些项目有可能会对日常实践产生改变。与其它关注医学肿瘤学或胸外科学的组织不同，我们自设立之初便立足多学科合作，关注对抗胸部癌症的各个战场，包括控烟、预防、早期检测以及患者支持、护理和治疗的所有方面。

IASLC 的国际性与肺癌领域进展步伐相结合，促使我们每年举行世界大会以及各地区会议。我们希望将 IASLC WCLC 打造成肺癌研究领域最新状况的知名跨学科国际传播平台。目前，我们正着力强化在拉丁美洲、非洲和中东地区的活动，以及增进护士和联合医疗提供者的参与。多语言教育计划也正在开发当中。

然而，真正重要的是癌症学界对患者生活的影响。在这方面取得的进展是巨大的。现在越来越多的患者可以获得有效、低毒的治疗。有时，我们甚至能够从鬼门关中拯救病人，并令他们恢复正常生活质量，这值得我们深感自豪。但是，前行的路途依然漫长，要求我们加倍努力将临床实践观察到的反应转化为治愈。在这一背景下，众多肺癌领域专家的全球性参与具有特别重要的意义。欢迎大家成为我们的一员，一同携手推进这项使命。



© author's own

David P. Carbone 医学博士，
国际肺癌研究协会主席
肺癌研究 Barbara J. Bonner 主任
俄亥俄州立大学哥伦布分校（邮编 43210）医学中心詹姆斯癌症中心詹姆斯胸科中心医学教授、主任

抗 EGFR 治疗领域显著进展

不可逆 ErbB 家族阻断剂阿法替尼（afatinib）以及可逆 EGFR TKI 吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib）已获批准作为一线疗法，用于治疗具有 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌（NSCLC）患者。然而，耐药性频发表明需要新的药物。EGFR T790M 突变已被确定为最常见的耐药突变。

第三代口服不可逆 EGFR TKI 奥希替尼（osimertinib）在敏感及 EGFR T790M 耐药突变中均具有活性。该治疗在 AURA3 中进行了评估。AURA3 是首个在一线 EGFR TKI 疗法发生进展的 T790M 阳性晚期 NSCLC 患者中比较 T790M 选择性 EGFR TKI 与铂类双药化疗的随机化 III 期试验[1]。在试验组中，每日一次（OD）每次 80 mg 使用奥希替尼（n = 279），而对照组中的患者则接受培美曲塞（pemetrexed）加卡铂（carboplatin）或顺铂（cisplatin），然后可选用培美曲塞进行维持（n = 140）。允许存在稳定无症状中枢神经系统（CNS）转移。

AURA3：奥希替尼带来 70 % 的风险降低

与铂-培美曲塞治疗相比，奥希替尼显示出有统计优势和临床意义的活性。奥希替尼在研究者评估 PFS 这一主要终点方面显著占优（10.1 个月与 4.4 个月；HR，0.30；p < 0.001；**图 1**）。无进展生存期（PFS）获益出现在所有亚组。相比于没有脑部病灶的患者（10.8 个月与 5.6 个月；HR，0.40）

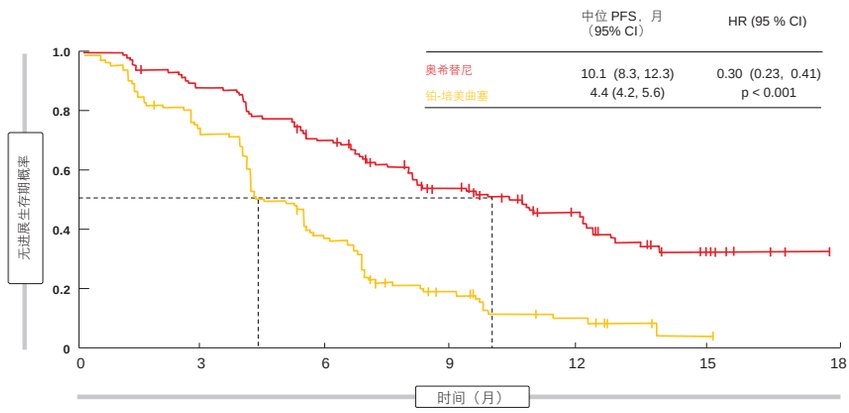


图 1： AURA3 中根据研究者评估的 PFS：奥希替尼具有超越化疗的显著优势

，在基线时有 CNS 转移的患者有相似的进展或死亡风险降低（PFS，8.5 个月与 4.2 个月；HR，0.32）。使用奥希替尼的客观反应率（ORR）明显较高（71 %与 31 %；p < 0.001），中位反应持续时间更长（9.7 个月与 4.1 个月）。此外，奥希替尼的耐受性优于化疗，可能的治疗相关≥3 级不良事件（AE）发生频率较低（6 %与 34 %）。研究人员因此指出，奥希替尼代表了用于使用一线 EGFR TKI 治疗发生疾病进展后的 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的治疗新标准。

根据 AURA3 的另一项分析，该试验中采用奥希替尼获得的临床获益与是通过组织测试还是针对循环肿瘤 DNA（ctDNA）确定 T790M 阳性无关[2]。使用 cobas® EGFR 突变测试版本 2 作为参考，血浆中 T790M 检测的敏感性和特异性比率分别为 51 %和 77 %。分析显示出对外显子 19 缺失和 L858R 突变的高敏感性和特异性。根据肿瘤组织和 ctDNA 测试，T790M 阳性患者的 PFS 和 ORR 相似。这是一个可喜的发现，因为在疾病进展时进行重新活检并非总是可行，并且可能与风险和治疗延迟相关。

LUX-Lung 7：采用阿法替尼的持续获益超过吉非替尼

IIB 期 LUX-Lung 7 试验是在一线环境中一对一比较两种 EGFR 靶向疗法（阿法替尼和吉非替尼）的首个前瞻性全球随机研究。共计 319 名 *EGFR* 阳性 IIIB/IV 期肺腺癌患者被随机分为每日一次接受 40 mg 阿法替尼或 250 mg 吉非替尼。在初步分析中，与吉非替尼相比，阿法替尼显著提高了 PFS 的协同主要终点和治疗失败时间（TTF）[3]。关键次要终点 ORR 也得到了显著提高。在 WCLC 会议上，Park 等人介绍了初始总生存率（OS）分析以及其它更新结果[4]。

尽管阿法替尼的死亡风险发生率降低 14 %，但这两组之间的 OS 没有显著差异（对于阿法替尼与吉非替尼，中位 OS，27.9 个月与 24.5 个月；HR，0.86；p = 0.2580）。阿法替尼占据优势的趋势在预先设定亚组中一致，包括具有 19 缺失（30.7 个月与 26.4 个月；HR，0.83）和 L858R 突变（25.0 个月与 21.2 个月；HR，0.91）的人群。独立审查的 PFS 仍显示出采用阿法替尼治疗的益处（11.0 与 10.9；HR，0.74；p = 0.0178），TTF（13.7 个月与 11.5 个月；HR，0.75；p = 0.0136）和 ORR（73 %与 56 %；OR，2.12；p = 0.002）更新结果同样如此。中位反应持续时间为 10.1 个月与 8.3 个月。

这些组之间更新的生活质量数据同样相似。AE 是可预测、可控的，具有同样低的治疗中止率。阿法替尼的剂量减少在不损失疗效的情况下改善毒性。在治疗前 6 个月内接受剂量减少的患者与在前 6 个月每日一次使用≥40 mg 阿法替尼治疗的患者具有相似的中位 PFS 结果（分别为 12.8 个月和 11.0 个月）。

在老年患者中的发现

由于超过三分之一的肺癌患者至少 75 岁，因此新药的疗效和安全性在该人群中十分重要。由于较差的功能状态和高共病负担，治疗可能具有挑战性。根据 LUX-Lung 7 中年龄≥75 岁和<75 岁患者的事后亚组分析，高龄不会对使用阿法替尼与吉非替尼治疗取得的结果产生不良影响[5]。PFS 和 OS 结果在各年龄亚组之间一致（**图 2**）。

阿法替尼表现出可预测和可控的安全特性。在≥75 岁的患者中，没有出现新的或意料之外的 AE。这些结果表明，阿法替尼能够为具有 *EGFR* 突变的 NSCLC 老年患者提供有效和可耐受的治疗。

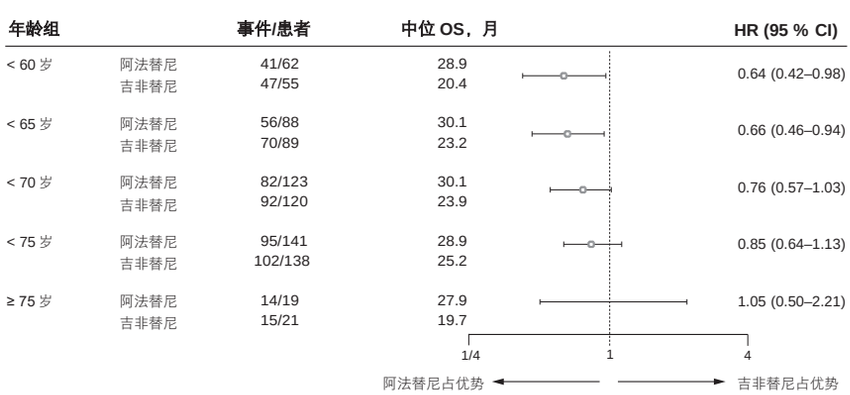


图 2： LUX-Lung 7 试验各年龄组中使用阿法替尼与吉非替尼获得的中位 OS

© Springer-Verlag

LUX-Lung 8 中的长期反应预测因素

随机化开放标签 III 期 LUX-Lung 8 研究在≥4 周期铂类双药化疗后发生进展的肺鳞状细胞癌（SCC）患者中对每日一次 40 mg 阿法替尼和每日一次 150 mg 厄洛替尼进行了比较。这里，阿法替尼显著提高了 PFS 和 OS（两者的 HR 均为 0.81）[6]，这促使其获准用于该适应症。在 LUX-Lung 8 试验中鉴别出一组共 15 名从阿法替尼治疗得到持久获益的长期反应者（LTR）。在这个队列中，中位治疗持续时间为 16.6 个月。Goss 等人针对有可能指示出阿法替尼长期反应的分子和临床生物标志物进行了研究[7]。

LTR 的基线特征没有与总体阿法替尼治疗人群的基线特征偏离到任何有意义程度。同时，这两组对一线化疗的最佳反应相似。LTR 中的中位 OS 和 PFS 分别为 23.1 个月和 16.2 个月。一名患者经历 CR，四名患者获得 PR，并且八名患者具有 SD。在总体研究人群中对 9 名 LTR 和 398 名阿法替尼治疗患者中的 132 名患者进行二代测序。该分析显示，某些短突变在 LTR 中更常见，诸如 *ErbB* 家族、*MLL*、*KEAP1* 和 *PIK3CA* 基因中的突变。在这两组中，拷贝数目突变具有相似的发生率。根据 VeriStrat®蛋白质组学测定，与总体阿法替尼治疗人群相比，更大比例的 LTR 被归类为“好”（86 %与 62 %）。这些患者存活≥12 个月的几率是“VeriStrat®-差”患者的近四倍。

LTR 中常见治疗相关 AE 的频率与在总体阿法替尼治疗人群中观察到的频率相似。对 15 名 LTR 中的 7 位患者保持每日一次 40 mg 阿法替尼，四位患者增加至 50 mg 阿法替尼。剂量减少似乎不会对 OS 产生不利影响。需要进一步研究来预测肺鳞状细胞癌患者对阿法替尼的长期反应。

然而，Felip 等人没有在 LUX-Lung 8 总体患者人群中发现影响结果的肿瘤生物标志物[8]。虽然这些患者的样本包含多个遗传突变，但没有生物标志物能预测阿法替尼或厄洛替尼的临床结果。在“VeriStrat®-差”组中，阿法替尼和厄洛替尼之间的 PFS 和 OS 没有显著差异。研究人员因此得出结论，不论肿瘤特征如何，阿法替尼均比厄洛替尼更有效，并且应被视为肺鳞状细胞癌患者的二线选择。

阿法替尼的脑髓液（CSF）渗透

CNS 是肿瘤复发的常见部位，原因可能在于一些治疗药物穿过血脑屏障的渗透率较低。NSCLC 所致脑转移患者的预后不良。LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 研究表明，阿法替尼对于脑转移 *EGFR* 阳性 NSCLC 患者的治疗是有效的[9]。

因此，Tamiya 等人前瞻性分析了阿法替尼在 11 名患有 *EGFR* 阳性 NSCLC 和软脑膜癌的患者中的脑脊液（CSF）渗透率[10]。他们发现，1.7 %的阿法替尼中位 CSF 渗透率高于先前报道的中位 CSF 渗透率（0.7 %）[11]。分析证明了尤其对于具有外显子 18 突变等罕见 *EGFR* 突变的患者，阿法替尼对软脑膜癌的疗效。关于毒性，需要特别注意口腔炎、腹泻和皮肤并发症。

阿法替尼在医学上不适宜患者中的使用

由于 LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 试验仅包括适合铂类双药化疗的患者，在不适合这种治疗的患者中，阿法替尼的疗效和毒性仍然未知。一项研究表明，TKI 可以令医学上不适宜的 *EGFR* 突变东亚患者获益[12]。单组 II 期 TIMELY 试验是在西方人群中开展的关于这一问题的首个试验[13]。39 名被认为不适合进行根治性治疗或化疗，或拒绝化疗的 NSCLC 患者参加了研究。当没有组织适合基因分型，或基因分型失败/不可用时，他们或者已经具有确认的激活 *EGFR* 突变，或者显示出具有 *EGFR* 突变指示的临床特征。治疗包括每日一次 40 mg 阿法替尼直至病情进展。

在 6 个月时，所有患者中有 58 %存活且无进展（主要终点）。中位 PFS 和 OS 分别为 7.9 个月和 15.5 个月。在确认*具有* *EGFR* 突变的患者中，PFS 为 10.2 个月，尚未获得 OS。相比之下，怀疑具有 *EGFR* 突变的患者相对而言表现较差（分别为 4.4 个月和 10.9 个月），但是这些 PFS 和 OS 结果与 TOPICAL 试验中不适宜进行化疗的类似患者相比有所改善[14]。在 TIMELY 中观察到的毒性比率比在适宜患者中通常观察到的毒性比率更高。39 名患者中有 23 名经历至少一种≥3 级毒性。

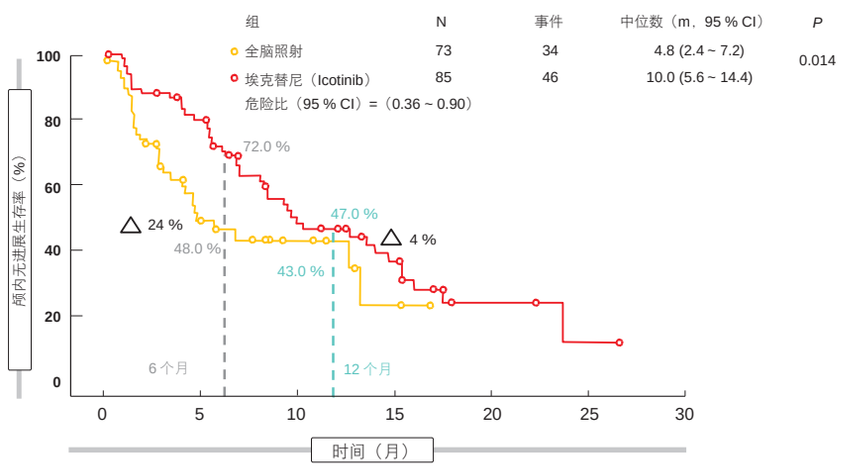


图 3: 采用埃克替尼与全脑照射±化疗的颅内 PFS

© Springer-Verlag

埃克替尼优于脑照射

全脑照射（WBI）已经成为脑转移NSCLC患者的治疗标准。随机化III期BRAIN试验在具有*EGFR*突变、晚期NSCLC和脑转移≥3个部位的EGFR-TKI初治患者中将每日三次125 mg EGFR TKI埃克替尼与协同或不协同化疗的WBI相比较进行评价[15]。在两组中，超过80 %的患者没有出现与其颅内病灶相关的任何症状。有85名和73名患者分别接受埃克替尼和WBI。颅内PFS被定义为主要终点。BRAIN代表了用来比较EGFR TKI与WBI的首个III期试验。

根据这项分析，与WBI相比，埃克替尼显著提高了颅内PFS（中位，10.0个月与4.8个月；HR，0.56；p = 0.014）。在6个月时，埃克替尼占优达24 %（72.0 %与48.0 %；**图3**）。对于PFS，也观察到显著获益（6.8个月与3.4个月；HR，0.44；p < 0.001）。采用埃克替尼和WBI达到的6个月PFS比率为55.0 %和22.0 %，而在1年时，存活且无进展的患者为19.0 %与9.0 %。OS分析未显示出两组之间存在任何差异。

埃克替尼治疗对于颅内ORR（67.1 %与40.9 %；p < 0.001）和颅内DCR（84.7 %与67.1 %；p = 0.014）有显著获益。对于总ORR（55.0 %与11.1 %；p < 0.001）和总DCR（78.8 %与54.8 %；p = 0.001）也是如此。关于治疗相关毒性，埃克替尼组的患者优于对照组，针对所有级别的AE均发现EGFR TKI占优的显著差异。基于这些数据，作者得出结论，应将埃克替尼用于脑转移晚期*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗。

p53突变的临床意义

Griesinge等人报告了在具有*EGFR*激活突变的均等使用TKI治疗的患者群体中获得的首个数据，表明当分类为致病与非致病/野生型时，p53突变是PFS和OS的阴性预测标志物[16]。通常，p53突变被分类为破坏性或非破坏性。这里，DNA接触突变R273C、R273G和R248Q被重新分类为致病性，伴随根据错义分析程序Align-GVGD达到C65分值的序列置换出现的位于p53的L1-L3环内的错义突变同样如此。位于L1-L3环外的所有其它p53突变都被评分为非致病性。

根据OS和PFS分析，p53突变的影响是显著的。在那些具有非致病/野生型突变的患者中，中位OS为42个月，而具有致病突变的患者的OS为23个月。对于PFS，该时间分别为18个月和11个月。众所周知，外显子19突变患者的预后比外显子21突变患者更好，但p53突变的预后和预测影响对于这两组均一致。此外，还证明不论患者的临床特征（例如，ECOG表现状态、CNS转移、吸烟状态），p53突变都是阴性预测因子。研究人员指出，接受EGFR TKI的p53突变肿瘤患者可能需要不同的治疗管理。在该患者群组中需要EGFR TKI与其它药物结合等进一步治疗方法。

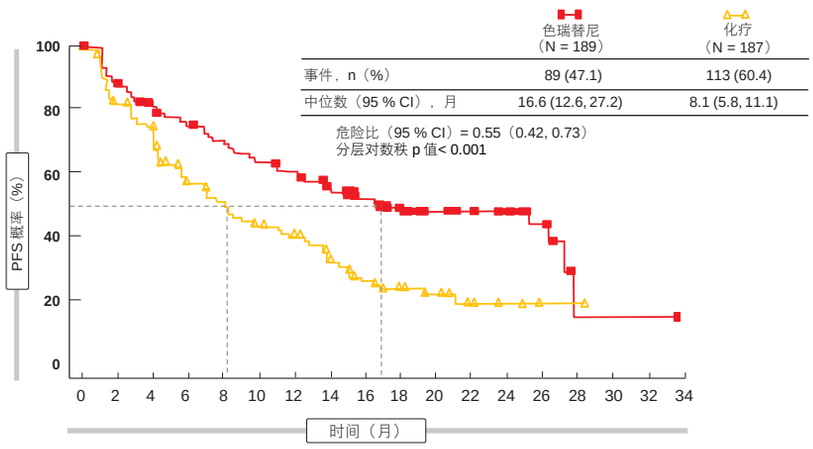
另一项分析发现，除了主要的耐药突变T790M外，次要突变L792F和C797S可发生在阿法替尼抗性细胞中[17]。L792F和C797S似乎分别对达克米替尼（dacomitinib）和厄洛替尼敏感。为了能够用这些药物进行治疗，作者建议当出现对阿法替尼的耐药性时，在临床实践中测试这些次要突变。■

参考文献

1 Papadimitrakopoulou VA et al., Randomised phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790-positive advanced NSCLC (AURA3). WCLC 2016, PL03.03
2 Wu YL et al., Osimertinib vs platinum-pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma ctDNA analysis. WCLC 2016, MA08.03
3 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577-589
4 Park K et al., First-line afatinib versus gefitinib in EGFRm+ advanced NSCLC: updated overall survival analysis of LUX-Lung 7. WCLC 2016, OA23.05
5 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive NSCLC patients aged ≥ 75 years: subgroup analysis of LUX-Lung 7. WCLC 2016, P3.02b-044
6 Soria J-C et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 897-907
7 Goss G et al., Second-line afatinib for advanced squamous cell carcinoma of the lung: analysis of afatinib long-term responders in the phase III LUX-Lung 8 trial. WCLC 2016, OA23.03
8 Felip E et al., Second-line afatinib versus erlotinib for patients with squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): analysis of tumour and serum biomarkers. WCLC 2016, P3.02b-003
9 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. J Thorac Oncol 2016; 11: 380-390
10 Tamiya A et al., Efficacy and cerebrospinal fluid concentration of afatinib in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis. WCLC 2016, OA08.05
11 Hoffknecht P et al., Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. J Thorac Oncol 2015; 10(1):156-63
12 Inoue A et al., First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27(9): 1394-1400
13 Popat S et al., Afatinib benefits patients with confirmed/suspected EGFR mutant NSCLC, unsuitable for chemotherapy (TIMELY phase II trial). WCLC, P3.02b-046
14 Lee SM et al., First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13(11): 1161-1170
15 Wu YL et al., BRAIN: a phase III trial comparing WBI and chemotherapy with icotinib in NSCLC with brain metastases harbouring EGFR mutations (CTONG 1201). WCLC 2016, PL03.05
16 Griesinger F et al., TP53 mutations in EGFR mt+ NSCLC: a new predictive marker. WCLC 2016, MA04.05
17 Kobayashi Y et al., EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired re- sistance to afatinib. WCLC 2016, P3.02b-120

 © Springer-Verlag

ALK 阳性 NSCLC 的新兴治疗：全新选择与挑战并存



图： ASCEND-4 中的主要终点：采用色瑞替尼的 PFS 优势超过化疗

使用 ALK 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）克唑替尼（crizotinib）的治疗已被确立为具有 *ALK* 重排晚期 NSCLC 患者的标准一线选择。在克唑替尼出现前，先用铂-培美曲塞双药治疗，随后采用培美曲塞维持是非鳞状 NSCLC 的治疗标准。然而，在对克唑替尼产生初始反应后，由于多种机制总是会出现获得性耐药，这些机制中可能包括 *ALK* 酪氨酸激酶结构域中的继发突变。

目前已有一系列新一代 ALK 抑制剂可供使用或正在开发中。这些抑制剂包括色瑞替尼（ceritinib）、艾乐替尼（alectinib）、brigatinib、ensartinib、entrectinib 和 lorlatinib。所有这些抑制剂都增强了 ALK 抑制效力和对抗赋予克唑替尼耐药性突变的活性。此外，许多抑制剂显示出优于克唑替尼的改善的 CNS 渗透性。

一线色瑞替尼：ASCEND-4

在单组 I 期和 II 期 ASCEND 试验（ASCEND-1–3）和随机化 III 期研究（ASCEND-5）中，色瑞替尼在患有 *ALK* 阳性晚期 NSCLC 的克唑替尼初治和克唑替尼难治性患者中表现出稳定的抗肿瘤活性。在 WCLC 主席研讨会上介绍的随机化全球开放标签 ASCEND-4 III期研究在初治患者身上对一线每日 750 mg 色瑞替尼和先用铂和培美曲塞化疗随后用培美曲塞维持进行了比较[1]。通过盲独立放射性审查的 PFS 是主要终点。该研究共招募了 376 名患者，其中 189 名患者被随机分配至色瑞替尼组，187 名患者被分配至化疗组。在每组中约有三分之一的患者具有脑转移。这些患者中的 40 %先前接受过脑部放疗。

该研究在其主要终点方面是积极的：采用色瑞替尼的 PFS 显著长于采用化疗的 PFS（分别为 16.6 个月与 8.1 个月；HR，0.55；p < 0.001；**图**）。大多数预定义亚组从色瑞替尼获得高于从化疗获得的 PFS 益处。OS 差异并不显著，但色瑞替尼占优势。在 24 个月时，总生存率为 70.6 %与 58.2 %。色瑞替尼 ORR 超过化疗 ORR 45 %以上（72.5 %与 26.7 %）。此外，鉴于第一反应中位时间分别为 6.1 个月和 13.4 个月，采用色瑞替尼的患者反应更快。中位反应持续时间分别为 23.9 个月与 11.1 个月。有或无脑转移的患者均从色瑞替尼中获益，PFS 在这两个人群中均获得改善（HR 分别为 0.70 和 0.48）。与化疗相比，ALK 抑制剂治疗产生了优越的颅内反应率（72.7 %与 27.3 %），并且色瑞替尼颅内获益是持久的，其中位反应持续时间为 16.6 个月。

根据患者自报结果，与化疗相比，肺癌症状评分显著提高，并且肺癌特异性症状明确恶化的时间得以延长。腹泻、恶心和肝酶升高是最常见的 AE，色瑞替尼的安全特性与先前研究相一致。管理包括剂量调整或剂量中断/延迟，以及伴随的药物治疗。

J-ALEX：艾乐替尼优于克唑替尼

除了色瑞替尼，艾乐替尼是克唑替尼治疗后发生进展情况下的标准选择。日本 J-ALEX 试验招募了 207 名最多接受过一种先前线化疗的患者。他们被随机分配至一线每日两次 300 mg 艾乐替尼（即日本标准艾乐替尼剂量）或每日两次 250 mg 克唑替尼[2]。经治或无症状脑转移患者也包括在内。

该研究结果十分正面。就作为主要终点的独立审查 PFS 而言，艾乐替尼证明优于克唑替尼（艾乐替尼尚未达到，克唑替尼为 10.2 个月；HR，0.34；p < 0.0001）。多重分层 Cox 回归分析显示出艾乐替尼优于克唑替尼的一致性治疗效果，并且对于脑转移患者也同样如此。鉴于 CNS 是 *ALK* 阳性 NSCLC 患者疾病进展的常见部位，新 ALK 抑制化合物的活性在这方面尤为重要。因为有无 CNS 疾病不是 J-ALEX 中的分层因素，因此两个治疗组之间在有无 CNS 疾病患者的数目方面存在不平衡。艾乐替尼组中招募了更多未经治疗脑转移患者。

根据对基线时有 CNS 疾病和无

© Springer-Verlag

表
每日两次接受 600 mg 艾乐替尼且患有可测量和不可测量 CNS 疾病的患者中根据先前放射的反应

反应	先前放射（n = 95）	无先前放射（n = 41）
CNS 客观反应率，%	37.9	58.5
完全反应，n（%）	19 (20.0)	20 (48.8)
部分反应，n（%）	17 (17.9)	4 (9.8)
病情稳定，n（%）	47 (49.5)	10 (24.4)
病情进展，n（%）	9 (9.5)	3 (7.3)
CNS 疾病控制率，%	87.4	82.9

CNS 疾病患者的单独 PFS 分析，与克唑替尼相比，这两组人群采用艾乐替尼均体验到高度显著的获益。在没有脑部病灶的患者中风险降低达到 63 %（中位 PFS，20.3 个月与 10.0 个月；HR，0.37；p = 0.0001），在具有先前存在 CNS 转移的患者中则达到 91 %（尚未达到与 10.2 个月；HR，0.09；p = 0.0062）。脑部病灶组中艾乐替尼治疗的患者在 CNS 疾病进展时间方面也有显著较好表现（HR，0.16；p = 0.0492）。类似地，对于在基线时没有脑转移的患者，采用艾乐替尼呈现出更长的 CNS 疾病出现时间（HR，0.17；p = 0.0019）。总之，艾乐替尼对现存 CNS 疾病表现出更强的活性，并且具有更大的潜力用于防止新 CNS 病灶的发展。

采用艾乐替尼获得的 CNS 结果的更新分析

这些数据由两项 II 期试验的汇集分析支持。关键性 NP28761 和 NP28673 研究对克唑替尼治疗进展后每日两次 600 mg 艾乐替尼进行了调查。NP28761 在北美进行，NP28673 在全球进行。结果呈现出高反应率和持久反应[3,4]。采用截至 2015 年 4 月 27 日的数据对这两项试验进行汇集分析显示，在基线时患有可测量 CNS 疾病患者的 CNS ORR 为 64.0 %，CNS 反应持续时间为 10.8 个月[5]。

在 WCLC 上，Ou 等人介绍了使用截至 2016 年的数据的更新汇集数据，从而进一步评价这两项试验中艾乐替尼的 CNS 疗效[6]。根据该分析，患有可测量 CNS 疾病的患者中的 CNS ORR 为 64.0 %，而患有可测量疾病合并不可测量疾病的患者中的 CNS ORR 为 44.1 %。完全反应分别达到 22.0 %和 28.7 %，CNS 疾病控制分别为 90.0 %和 86.0 %。这些 CNS 反应也是持久的，分别持续长达 11.1 个月和 13.8 个月。

此外，汇集数据显示，不论先前是否放射，艾乐替尼在 CNS 中都具有活性。70 %的患有可测量和不可测量 CNS 疾病的患者接受过既往放疗；这里，CNS ORR 和 CNS DCR 分别为 37.9 %和 87.4 %。对于先前未接受过放疗的患者，CNS ORR 和 CNS DCR 分别为 58.5 %和 82.9 %，完全反应发生率为 48.8 %（**表**）。

Brigatinib 与 lorlatinib

同样，处于研究阶段的新一代 ALK 抑制剂 brigatinib 和 lorlatinib 已被证明具有明显活性，特别是在 CNS 中。关键性随机化 ALTA II 期试验在克唑替尼难治患者中对两种剂量（每日一次 90 mg 和 180 mg）下的 brigatinib 进行了评价，来自该试验的更新数据显示了在两组中的实质疗效和可接受安全特性[7]。根据独立审查委员会，在 180 mg Brigatinib 时，ORR 为 54 %，1 年时的 OS 概率为 82 %。采用 180 mg 获得的中位 PFS 大幅超过 90 mg 组中的 PFS（分别为 15.6 个月与 9.2 个月；HR，0.58）。当采用 180 mg brigatinib 治疗时，患有可测量脑转移患者的颅内 ORR 为 67 %。

对正在进行的 I/II 期试验和 ALTA 研究的单独分析评估了 brigatinib 在颅内 CNS 转移患者中的活性，在这两项试验中，（在 180 mg brigatinib 时）brigatinib 在患有可测量转移的患者中产生了 53 %和 67 %的高颅内反应率[8]。此外，中位颅内 PFS 结果是稳健的，为 14.6 个月和 18.4 个月。

I 期剂量探索研究显示，lorlatinib 在 *ALK* 阳性和 *ROS1* 阳性 NSCLC 患者中具有显著的临床活性，其中大多数患者具有脑转移并先前曾接受过至少一种 ALK TKI [9]。在 *ALK* 阳性组中，ORR 为 46 %，中位 PFS 为 9.6 个月。具有脑转移和目标病灶的患者达到 42 %的颅内反应率。在先前曾接受过两种或多种 ALK TKI 的患者中观察到持久的反应。Lorlatinib 通常耐受性良好，最常见的治疗相关毒性为高胆固醇血症，能够通过使用他汀类药物治疗得到控制。该试验的 II 期阶段正在全世界 57 个中心进行。

治疗选择 – 目前观点

在 ALK 靶向药物领域中日益发展完善的医疗手段对患者选择和 ALK TKI 选择提出了若干问题。澳大利亚墨尔本 Peter MacCallum 癌症中心的 Benjamin Solomon 博士指出，“许多耐克唑替尼肿瘤随时间推移仍具有 ALK 依赖性这一观察结果为序贯治疗提供了理论基础。”[10]回顾性分析已经表明在 *ALK* 阳性 NSCLC 患者中采用序贯 ALK 抑制剂治疗的生存获益[11,12]。

根据最新临床试验，仍有待确立晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 的最佳一线治疗，尽管有可能新一代抑制剂将取代克唑替尼从一开始便投入使用。Solomon 博士指出，“正在进行的 III 期研究将为我们提供更多的数据，以

© Springer-Verlag

便尽快最终解决这个问题。”目前，在一线克唑替尼治疗后，可使用色瑞替尼、艾乐替尼和 brigatinib 等第二代 ALK 抑制剂。当使用这些药物出现进展时，三线药物的选择取决于 CNS 活性和进展时的主要突变等因素。Solomon 博士解释到：“一种类型的 ALK 抑制剂在 CNS 中可能比另一种更有效。”活性也因突变的不同而改变。例如，I1171T 突变赋予了对艾乐替尼的耐药性，但对色瑞替尼则无此作用。针对较新型 ALK 抑制剂的突变谱与在耐克唑替尼样本中发现的突变谱不同[13]。在目前可用的 ALK 抑制剂中，lorlatinib 具有最广泛的突变覆盖范围，包括赋予对克唑替尼、色瑞替尼和艾乐替尼的耐药性的 G1202R 突变。因此，lorlatinib 等三线药物可以作为第二代 ALK TKI 耐药突变和/或 CNS 疾病情况下的选择。

正如 Solomon 博士所言，使用液体活检等策略进行的 *ALK* 突变评估可能最终指导 ALK TKI 治疗选择。可能需要组合策略来克服耐药性的脱靶机制。“这有可能包括与免疫疗法相结合。”

参考文献

1 De Castro G et al., First-line ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: a randomized, phase 3 study (ASCEND-4). WCLC 2016, PL03.07
2 Kim YH et al., Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX) – focus on CNS efficacy. WCLC 2016, MA07.03
3 Shaw AT et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(2): 234-242
4 Ou SH et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol 2016; 34(7): 661-668
5 Gadgeel S et al., Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016; 34(34): 4079-4085
6 Ou SH et al., Updated pooled analysis of CNS endpoints in two phase II studies of alectinib in ALK+ NSCLC. WCLC 2016, MA07.01
7 Camidge DR et al., Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: Central assessment and updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial. WCLC 2016, P3.02a-013
8 Gettinger SN et al., Brigatinib activity in patients with ALK+ NSCLC and intracranial CNS metastases in two clinical trials. WCLC 2016, OA08.06
9 Felip E et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2016, MA07.11
10 Solomon B, Optimal application and sequence of ALK inhibition therapy. WCLC 2016, SC11
11 Gainor JF et al., Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. Clin Cancer Res 2015; 21(12): 2745-2752
12 Watanabe S et al., Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. Clin Lung Cancer 2016; 17(6): 528-534
13 Gainor JF et al., Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov 2016; 6(10): 1118-1133

EGFR 突变及其它突变背景下的液体活检

与组织活检和重新活检相比，液体活检具有多个优势，包括最小侵入性，随时间推移进行连续测量以监测肿瘤反应的机会，以及在影像学检测前检测血浆中的耐药突变[1]。治疗失败的重要因素——肿瘤异质性问题也得到考虑。驱动突变可以得到高灵敏、高特异地鉴定，从而改善个性化药物的递送。虽然标准化、不同技术验证以及与组织分子分布结果一致性等有争议问题仍然存在，但液体活检已经成为管理晚期 NSCLC 患者的一种替代工具。

血浆和组织之间的高一致率

在 WCLC 上提出的将液体活检确认为新兴标准的几个分析中，其中一个由 Mack 等人提出，他们评估了 Guardant360 组的群体规模基因组学（与癌症基因组图谱相比）、临床准确度和临床效用[2]。Guardant360 检测允许基于循环肿瘤 DNA（ctDNA）针对 73 种基因中的关键外显子进行数字测序。该队列包括 8,388 名 III/IV 期腺癌（n = 4,142）或 NSCLC-NOS（n = 4,246）患者，共采集了 9,202 个样品。在初始诊断和 ctDNA 收集之间间隔 177 天的中位时间跨度。在一个患者子集中能够获取组织信息。应当注意，这并非随机患者截面，因为该分析富集了使用靶向药物后发生进展的患者。他们通常正在接受二线或后线治疗。

变异的总检测率为 87 %，中位数为每一样品 3 个变异（范围，0-93）。在血浆中检测到的突变与组织中报告的突变具有类似的频率和分布，这也适用于所有谱系的肿瘤中存在的截断突变。根据 Guardant360，ctDNA 融合模式反映了肿瘤组织。在腺癌患者中，26.4 %的病例中发现了 *EGFR* 突变（**表**）。外显子 19 缺失占 *EGFR* 驱动突变的多数（52 %），其次是 L858R 突变（34 %）和外显子 20 插入（4 %）。

已知驱动突变的相互排斥达到了统计学上高度显著的程度。例如，当

© Springer-Verlag

存在 *EGFR* 突变时，不存在 *KRAS* 突变，并且反之亦然。重叠的情况可能是由于继发耐药突变的出现。

生物标志物产率增加 65 %

在一组由 543 个标志物阳性病例组成的可获取组织信息的子集中确定了临床准确度。这里，根据突变类型，阳性预测值范围在 92 %和 100 %之间。所有具有 *KRAS*、*BRAF*^{V600E} 和 *MET* E14 跳跃突变阳性血浆样品的患者在其肿瘤组织中也存在这些突变。对于 *ALK*、*RET* 和 *ROS1* 融合，92 %的患者没有显示出阳性组织结果；这些很可能是假阴性。40 %的 *ALK* 融合病例和 50 %的 *EGFR* 阳性病例在进展时具有一个潜在可操作的耐药靶点。总之，血浆分析提供了额外益处，因为 ctDNA 新一代测序令生物标志物产率增加达 65 %。这对应于 252 个额外的可操作生物标志物。在 29 %的基因型不明或组织不可评估的病例中检测到致癌驱动因素。

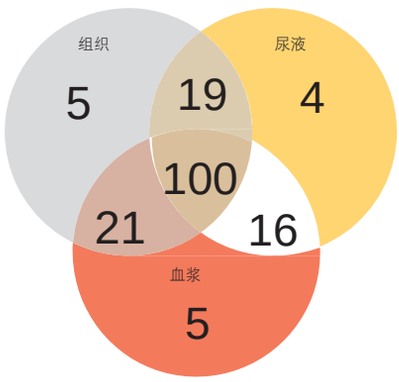
Santos 等人还使用 Guardant360 检测在 100 例连续 IV 期或复发性腺癌患者中进行了液体活检评估[3]。为了与受试者的液体活检结果进行比较，从每个受试者处获得或回收组织分子分布结果。研究人员发现，两种方法之间关于突变类型一致性最高的是 *EGFR* 突变（68 %）。即使循环 DNA 检测在肿瘤组织检测后数月甚至数年进行，情况仍是如此。在诊断或肿瘤活检时没有进行液体活检。

液体活检的异常识别率高于组织检测。根据液体活检，46 %的 *EGFR* 突变患者具有可操作突变。35 名 *EGFR* 变异患者中有 16 名具有仅由液体活检确定的突变或变异；在这 16 名病例中有 5 名完全通过使用液体活检确定了可操作 *EGFR* 突变。

T790M 突变检测

在 TIGER-X I/II 期试验中，进行并分析了尿液和血浆的组合 *EGFR* 突变检测[4]。TIGER-X 招募了 548 名已接受过 EGFR 靶向 TKI 治疗的具有激活 *EGFR* 突变的患者。他们接受了不再处于临床开发的 EGFR TKI rociletinib。在这项试验中，提交了 540 个组织样品、482 个血浆样品和 213 个尿液样品用于治疗前 *EGFR* 检测。该分析包含 174 个匹配组织、血浆和尿液样品。

已经证实非侵入性尿液和血浆 T790M 检测具有高灵敏度。对于血浆和尿液检测而言，灵敏度超过 80 %。组合检测甚至出现更高的比率，其灵敏度达到 96.6 %。对于 174 个匹配的组织、血浆和尿液样本而言，任何一个样本类型的 T790M 阳性率为 97.7 %。组合尿液和血浆检测比单独组织检测确定了更多的 T790M 阳性病例（**图**）。不管 T790M 突变是通过液体活检或是组织活检检测到的，采用 rociletinib 观察到的反应率相似。



图： 组合使用尿液和血浆检测提高 T790M 检测率（170 个 T790M 阳性病例）

此外，分析显示，在具有胸外病灶（M1b）患者的血浆中比在只有胸内（M1a/M0）疾病患者的血浆中更容易检测到 T790M 突变。然而，不论疾病状态如何，组合尿液和血浆检测均高度灵敏。在 M1a/M0 和 M1b 疾病患者中的灵敏度分别为 90.7 % 和 95.8 %。作者得出结论认为，在 EGFR-TKI 耐药性 NSCLC 患者中，包括具有胸外转移的患者，尿液和血浆的组合分析应先于组织检测予以考虑。 ■

表
根据对使用靶向药物后发生进展的腺癌患者中的循环 DNA 获得的基因组情况

变异	N	%
***EGFR* 突变**	1,361	26.4
***ALK* 融合**	65	1.3
***RET* 融合**	45	0.9
***ROS1* 融合**	9	0.2
***MET* E14 跳跃突变**	19	0.4
***BRAF* 突变**	139	2.7
***ErbB2* 突变**	119	2.3
***KRAS* 突变**	888	17.2
***MET* 扩增**	295	5.7
***ErbB2* 扩增**	229	4.4

参考文献

1 Burrell RA & Swanton C, Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. Mol Oncol 2014; 8(6): 1095-1111
2 Mack PC et al., Clinical utility of circulating tumor DNA (ctDNA) analysis by digital next generation sequencing of over 5,000 advanced NSCLC patients. WCLC 2016, OA06.01
3 Santos ES et al., Report on liquid biopsies from advanced lung adenocarcinoma patients and correlation with their tumor biopsy profiles. WCLC 2016, OA10.07
4 Wakelee HA et al., A highly sensitive next-generation sequencing platform for detection of NSCLC EGFR T790M mutation in urine and plasma. WCLC 2016, MA08.01

© Springer-Verlag

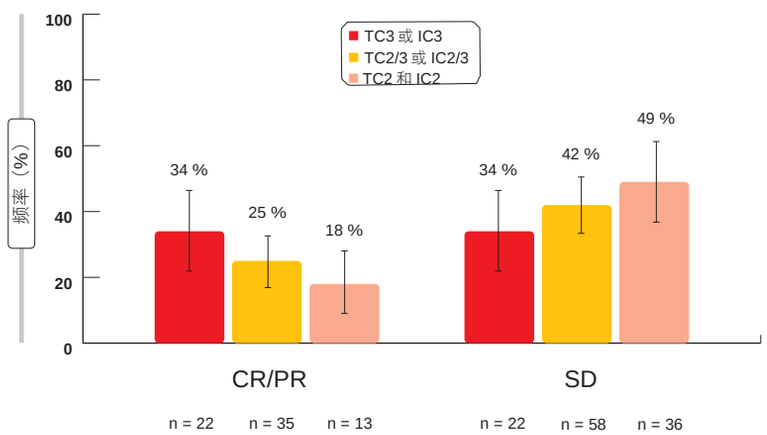
免疫疗法：新型抗 PD-L1 抗体与各种组合方案

OAK 亚组分析

与抗 PD-1 抗体相比，针对 PD-L1 的抗体的优点在于它们在不影响 PD-1/PD-L2 通路的同时可以抑制 PD-1/PD-L1 相互作用，从而潜在地维持外周免疫平衡。OAK 是首个在晚期 NSCLC 中评估抗 PD-L1 药物的随机化 III 期试验。患有局部晚期或转移性 NSCLC 的患者接受每 3 周一次 1200 mg atezolizumab 或多西他赛治疗。在试验之前，他们已接受过一线或两线化疗，包括至少一种铂类方案治疗。人群招募与 PD-L1 状态无关，并根据 PD-L1 表达进行了分层。OAK 具有两个主要终点：ITT 人群中的 OS 和在≥ 1 %的肿瘤细胞或浸润免疫细胞上具有 PD-L1 表达患者中的 OS。不允许转换，这与对 OS 数据的解读有关。

2016 年 ESMO 大会上介绍了初步分析。这里，OAK 达到了这两个主要终点[1]。在 ITT 人群中，与多西他赛相比，atezolizumab 治疗使死亡率相对下降 27 %（中位 OS，13.8 个月与 9.6 个月；HR，0.73；p = 0.0003）。此外，atezolizumab 对所有水平的 PD-L1 表达都提高了生存期，其中具有最高 PD-L1 表达的患者获益最大。但是，atezolizumab 也提高了肿瘤不表达 PD-L1 的患者的生存期。

在 OAK 试验中进行的亚组分析评价了 atezolizumab 在若干临床相关亚组中的疗效，并揭示了该疗法的广泛疗效[2]。在所有年龄组中均观察到 OS 获益，与通过免疫组织化学（IHC）或基因表达所测量的 PD-L1 表达水平以及各 PD-L1 表达水平的组织学（非鳞状与鳞状）无关。在基线时无吸烟史者和脑转移患者也出现 OS 改善。另一方面，在具有 *EGFR* 突变的患者亚组中，多西他赛比 atezolizumab 更有效，而野生型患者采用 atezolizumab 表现更好。对于其它通路内药物，也已经注意到 atezolizumab 在 *EGFR* 突变人群中相对于多西他赛缺乏疗效改善[3]。



CR，完全缓解；PR，部分缓解；SD，病情稳定
TC3 或 IC3：TC ⩾ 50 %或 IC ⩽ 10 % PD-L1 表达细胞
TC2 和 IC2：≥ 5 %但 IC < 10 %且 TC < 50 % PD-L1 表达细胞
TC2/3 或 IC2/3：TC 或 IC ⩾ 5 % PD-L1 表达细胞

图 1： 根据 PD-L1 表达状态，在 BIRCH 试验中采用一线 atezolizumab 的反应率

BIRCH：有前途的 atezolizumab 一线疗效

单组 II 期 BIRCH 研究在基于 PD-L1 选择的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中对 atezolizumab 单药治疗进行了评价。该试验有三个组，以研究每 3 周一次 1,200 mg 剂量的 atezolizumab 作为一线、二线和三线/后线治疗。通过 IHC 检查肿瘤细胞（TC2 或 TC3）和肿瘤浸润免疫细胞（IC2 或 IC3）上的 PD-L1 表达。已经达到了将 ORR 与历史对照关联起来的主要疗效终点。Garassino 等人介绍了评估该试验一线部分的探索性分析数据[4]。队列包括 138 名患者。在该组中，47 %的患者显示出最高的 PD-L1 肿瘤表达（TC3 或 IC3）。53 % 的患者具有 TC2 和 IC2。

一线 atezolizumab 显示出有前途的单药治疗疗效。总体人群取得客观反应和病情稳定（SD）的比率分别为 25 %和 42 %（**图 1**）。在 TC3 或 IC3 队列中，ORR 和 SD 比率各为 34 %。对于 TC2 和 IC2 队列，ORR 和 SD 比率分别为 18 %和 49 %。在总体人群中，反应持续 16.5 个月，其中 TC2 和 IC2 人群中的中位反应持续时间为 12.3 个月；TC3 或 IC3 队列尚未确立该数值。Atezolizumab 的 ORR 获益扩展到具有 *EGFR* 和 *KRAS* 突变和野生型状态的患者，但是相应的患者数目较少。这些结果表明，atezolizumab 单药治疗在一线条件下具有持久的疗效。

总体人群中的中位 PFS 为 7.3 个月，不同 PD-L1 表达水平之间结果相似。在 22.5 个月的中位随访后，中位 OS 为 23.5 个月。此外，尽管中位 OS 估计值尚不成熟，OS 趋势在各 PD-L1 表达亚组之间相仿。在总体人群中，1 年时仍存活的患者比例为 66.4 %。

© Springer-Verlag

表
ATLANTIC：队列 2 和队列 3 中 durvalumab 的抗肿瘤活性

终点	队列 2		队列 3
	PD-L1 低/阴性 (< 25 %) (n = 93)	PD-L1 高 (≥ 25 %) (n = 146)	PD-L1 ≥ 90 % (n = 68)
ORR，%	7.5	16.4	30.9
完全反应，%	0	0.7	0
部分反应，%	7.5	15.8	30.9
病情稳定≥ 8 周，%	29.0	34.9	17.6
病情进展，%	63.4	47.9	51.5
无法评价，%	0	0.7	0
中位反应持续时间，月	NR	12.3	NR
⩾ 6 个月时的疾病控制率，%	20.4	28.8	38.2

EGFR 和 *KRAS* 突变状态不影响这些结果。安全特性与其它的 atezolizumab NSCLC 研究相似，并且 atezolizumab 耐受性良好。正在进行的 IMpower110 等 III 期试验针对基于 PD-L1 选择的患者，在一线条件下将 atezolizumab 与化疗进行了对比评价。

ATLANTIC 试验中 durvalumab 在二线之外的活性

与 atezolizumab 一样，durvalumab 属于抗 PD-L1 抗体类别。在开放标签单组 II 期 ATLANTIC 试验中以每 2 周一次 10 mg/kg 的剂量对 durvalumab 进行持续 12 个月的测试[5]。参与试验的患者接受过至少两种既往全身治疗方案，包括一种铂类化疗。最初，该方案是为所有参与者设计，但经修改后，患者选择限于那些患有高度 PD-L1 表达的肿瘤患者。该人群由三个队列组成。队列 1（n = 111）包括具有 *EGFR* 突变/*ALK* 突变和高 PD-L1 表达（≥ 25 %的肿瘤细胞）的患者。队列 2 和队列 3 中的患者是 *EGFR*/*ALK* 野生型。在队列 2（n = 265）中，肿瘤细胞上的 PD-L1 表达水平≥ 25%且低/阴性 PD-L1 表达（< 25 %）占优。队列 3（n = 68）包括 PD-L1 表达水平≥ 90 %的患者。这些队列是独立的，并且队列 2 和队列 3 是前后招募的。

在这一接受过大量预先治疗的转移性 NSCLC 人群中，durvalumab 治疗显示出活性并产生持久的反应。更强的 PD-L1 表达似乎与更高的反应率相关。在队列 2 中，具有低/阴性和高 PD-L1 表达患者的 ORR 分别为 7.5 %和 16.4 %（**表**）。在队列 3 中，ORR 增加至 30.9 %。在≥ 6 个月时的疾病控制率分别为 20.4 %、28.8 %和 38.2 %。在具有低/阴性表达的队列 2 患者中或在队列 3 中尚未达到中位反应持续时间，在具有高表达的队列 2 患者中的中位反应持续时间为 12.3 个月。ORR 获益在各亚组中变得明显；值得注意的是，它与治疗线和 CNS 转移的存在无关。

队列 2 中具有低/阴性和高 PD-L1 表达的群组治疗的中位 OS 分别为 9.3 个月和 10.9 个月。这些结果分别对应 34.5 %和 47.7 %的 1 年总生存率。对于队列 3 而言，尚未达到 OS，并且 50.8 %的患者在 1 年时仍存活。大多数 AE 被归类为低级，并且免疫介导的 AE 被证实是可控的。作者得出结论认为，这些结果与在转移性 NSCLC 中采用其它抗 PD-1/PD-L1 治疗所获得的结果一致。正在进行的 III 期试验将澄清单独使用 durvalumab 或与 CTLA-4 抗体 tremelimumab 联合使用的作用。

四联疗法：化疗加组合免疫治疗

在关注四联疗法的 IND.226 剂量递增试验中，对 durvalumab 与 CTLA-4 抗体 tremelimumab 的组合进行了研究，从而将化疗与两种肿瘤免疫药物相结合。这项研究试图通过添加 PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂来放大化疗联合免疫治疗的获益。IND.226 包括实体肿瘤患者并且以多次化疗为主要手段。总队列中有 27 名患者被诊断患有非鳞状 NSCLC。他们未经 PD-L1 选择。将每 3 周一次 15 mg/kg durvalumab 和 1 mg/kg（多剂，每 6 周一次）或 3 mg/kg（3 剂，每 6 周一次）tremelilumab 连同培美曲塞和顺铂一起使用。

对于安全性这一试验主要终点，除了可从化疗和采用 CTLA-4 和 PD-L1 抗体的检查点抑制剂治疗中预测到的毒性，没有观察到显著的额外毒性[6]。由于是 I 期安全性研究，因此并不要求所有患者都具有可测量的疾病。到目前为止，26 名患者中有 16 名（61.5 %）出现了部分反应。7 例病情稳定。治疗正在这些患者中的许多人身上继续进行。

总体而言，研究显示，durvalumab 和 tremelimumab 可与全剂量的培美曲塞/顺铂化疗安全组合。未来将会进行 PD-L1 子集分析。一项 II 期随机化随访研究将在一线条件下对铂类双药化疗联合 durvalumab/tremelimumab 与单独使用 durvalumab/tremelimumab 进行比较。

JAVELIN：avelumab 在一系列实体瘤中的作用

Avelumab 是另一种抗 PD-L1 抗体，并且正在国际性 I 期多队列剂量递增和剂量扩大 JAVELIN 实体瘤试验中进行研究。这项研究招募了患有一系列恶性肿瘤的患者，其中包括胸部癌症以及皮肤、头颈部、泌尿生殖和胃肠道肿瘤。在所有队列中，剂量扩大期有超过 1,700 名患者正在接受治疗每 2 周一次 10 mg/kg avelumab。患有

© Springer-Verlag

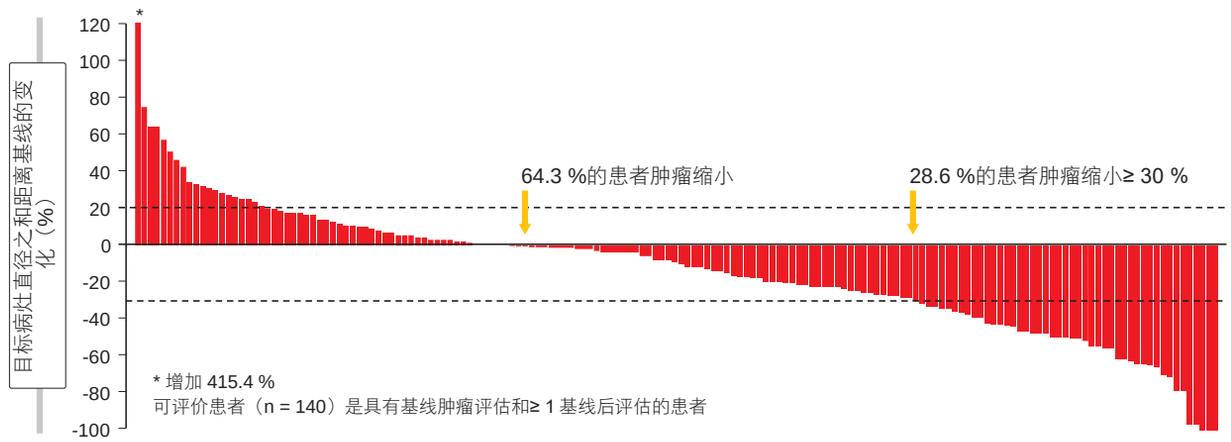


图 2： 描绘采用 avelumab 获得的肿瘤缩小的 JAVELIN 研究瀑布图

IV 期或复发性 NSCLC 的两个队列已被包括在内；这里，在一线（n = 156）或二线（n = 184）条件下采用 avelumab 对患者进行治疗。

在 WCLC 上报道了关于 avelumab 在一线队列中的安全性和临床活性的研究结果[7]。这些患者未针对 PD-L1 表达进行选择，并且不具有激活 *EGFR* 突变或 *ALK* 易位。PD-L1 表达呈阳性的比率为 56.4 %，呈阴性的比率为 14.7 %。Avelumab 显示出良好的耐受性。10 %的患者经历了潜在的免疫相关 AE，但只有一名患者出现 3 级事件。未发生 3/4 级肺炎；仅在 4 名患者（2.6 %）中观察到 1/2 级肺炎。

这项早期分析揭示了 avelumab 单药治疗持久的抗肿瘤活性。完全和部分反应发生率为 22.5 %。43 %的患者病情稳定，这使疾病控制率高达 65.4 %。大多数患者显示出肿瘤缩小（**图 2**）。在数据截止时，68.6 %的反应正在持续。该分析得到的中位 PFS 为 17.6 周，24 周的无进展生存率为 37.2 %。

附加随访将进一步表明 avelumab 治疗的临床获益。PD-L1 表达作为 avelumab 预测性生物标志物的分析正在进行当中。目前，一项 III 期试验正于 PD-L1 选择的未经治疗 NSCLC 患者中比较 avelumab 单药治疗与铂类双药化疗。

来自 CheckMate 012 的长期结果

CheckMate 012 试验将单独使用抗 PD-1 抗体纳武单抗（nivolumab）对比纳武单抗联合 CTLA-4 免疫检查点抑制剂易普利姆玛（ipilimumab）的两项方案进行评价。该疗法作为一线策略使用在患有任何组织学 IIIB/IV 期 NSCLC 的患者中。仅使用纳武单抗组（n = 52）接受每 2 周 3 mg/kg 纳武单抗治疗。在两个联合组中，分别以每 2 周一次 3 mg/kg 和 1 mg/kg 的剂量使用纳武单抗和易普利姆玛，其中一组接受每 12 周一次易普利姆玛治疗（n = 38），另一组每 6 周一次接受易普利姆玛治疗（n = 39）。对 PD-L1 表达状态进行了评估。每组中约 70 %的患者具有≥ 1 %的 PD-L1 表达。CheckMate 012 的主要终点是安全性和耐受性。Gettinger 等人在 WCLC 上介绍了 CheckMate 012 的长期结果[8]。

在联合队列中的 6 个月附加随访后，治疗相关 AE 比率和安全特性与先前报道的结果保持相似。没有出现治疗相关死亡。纳武单抗单药治疗和联合治疗均显示出活性，其中联合使用带来更高的 ORR、更长的 PFS 和数值上更高的 1 年总生存率。在 2 年时，采用纳武单抗的 ORR 为 23 %，而采用纳武单抗联合易普利姆玛的 ORR 为 43 %。增加的 PD-L1 表达对单药治疗和联合治疗的疗效均有增强。在具有≥ 50 % PD-L1 表达的患者中，单独采用纳武单抗的 ORR 为 50 %，而采用联合方案的 ORR 为 92 %。同样，即使没有 PD-L1 表达（< 1 %）的患者也从治疗中获益，但 PFS 和 OS 在≥ 50 % PD-L1 表达的群组中最高。在具有≥ 1 % PD-L1 表达的群组中，纳武单抗单药治疗的中位 PFS 为 3.5 个月，每 12 周一次和每 6 周一次纳武单抗联合易普利姆玛的中位 PFS 分别为 10.4 个月和 13.2 个月。在 1 年时，这些组中分别有 69 %、91 %和 83 %的患者存活。

每 2 周一次 3 mg/kg 纳武单抗联合每 6 周一次 1 mg/kg 易普利姆玛正在进一步的研究中获得评价。这些研究包括 III 期 CheckMate 227 试验，其中将这项方案与纳武单抗单药治疗、化疗和纳武单抗联合化疗方案进行了比较。此处比较的类型取决于 PD-L1 表达水平，为此已经对两个群组进行了定义（≥ 1 %和< 1 %）。

派姆单抗（Pembrolizumab）联合化疗：KEYNOTE-021 G

在开放标签随机化 II 期 KEYNOTE-021 G 研究中测试了抗 PD-1 抗体派姆单抗和化疗联合使用作为一线策略用于治疗 IIIB/IV 期非鳞状 NSCLC。在

© Springer-Verlag

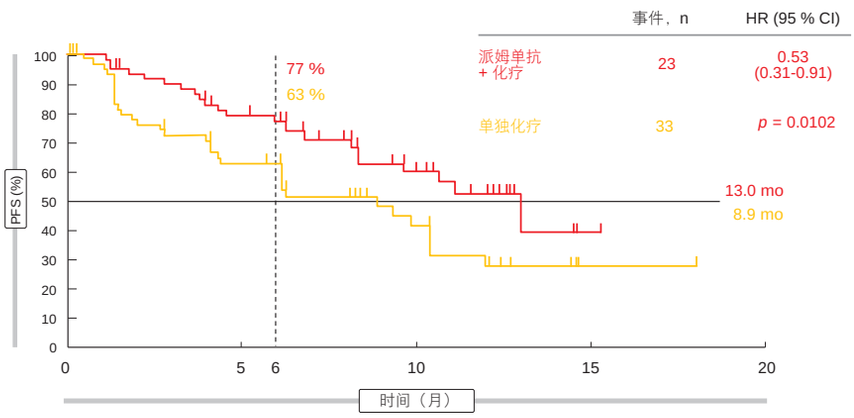


图 3： 因向化疗添加派姆单抗所产生的 PFS 获益

试验组中，以每 3 周一次 200 mg 的剂量使用派姆单抗 2 年，同时使用的还有卡铂和培美曲塞。对照组中的患者在 4 个周期内只接受卡铂和培美曲塞。允许将培美曲塞作为维持治疗。主要终点是 ORR。每组中约有 60 名患者接受治疗，对照组中有 20 名患者在发生进展时转至派姆单抗组，并且 12 名未转换的患者接受抗 PD-(L)1 治疗。

添加派姆单抗后，经证实的 ORR 将近翻倍（55 %与 29 %；p = 0.0016）[9]。根据 PFS 分析，该组合将进展或死亡风险几乎减半，并且中位 PFS 超过 1 年（13.0 个月与 8.9 个月；HR，0.53；p = 0.0102；**图 3**）。两组之间的 OS 相似（两种治疗在 6 个月时均为 92 %；在 1 年时为 75 %和 72 %）。派姆单抗联合化疗显示出高耐受性和可控的安全特性。正如研究人员所指出，派姆单抗联合卡铂和培美曲塞可能是晚期非鳞状 NSCLC 化疗初治患者的有效治疗选择。

法国关于 PD-L1 IHC 检测的协调研究

通过 IHC 评估的 PD-L1 表达是目前能够用于抗 PD-1/PD-L1 抗体获益的主要预测性生物标志物。Dako（22C3，28-8）和 Ventana（SP142，SP263）平台上使用的测定已被用作临床试验中的诊断性检测。在法国，由于若干原因迫切需要协调测定并发展实验室开发检测。并非所有病理实验室中都有 Dako 和 Ventana 平台可供使用，并且测定仍然昂贵，而法国国内的 PD-L1 检测费用至今仍然不足。同时，PD-L1 检测必须能够迅速用于一线条件下的患者，并且利用不同测定的多重检测对于少量 NSCLC 样品是不可行的。

因此，一项多中心的法国研究对各中心的 Dako 28-8 和 22C3 以及 Ventana SP263 PD-L1 测定的分析性能进行了评价，旨在确定实验室开发检测是否可以在一组 NSCLC 病例中达到接近 PD-L1 测定的分析性能[10]。经证实，在若干中心进行的 28-8、22C3 和 SP263 测定显示出高度一致性。在七个中心的 Dako、Ventana 和 Leica 平台上开发的 27 个实验室开发检测中，有 14 个（51.8 %）与肿瘤细胞染色的参考测定相比是一致的。当使用具有 1 %、5 %和 10 %阈值的四阶量表时，观察到免疫细胞染色的低一致性。Clone SP263 获得了所有平台中最高的一致率。

这项研究还强调，实验室开发检测的验证和进一步使用需要谨慎进行。法国将会在更大队列并使用外部质量评估程序对选定的实验室开发检测进行验证。这些结果将会为关于 NSCLC 中 PD-L1 检测的国家建议提供依据。 ■

参考文献

1 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44_PR
2 Gadgeel SM et al., OAK, a randomized ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. WCLC 2016, PL04a.02
3 Borghaei H & Brahmer J, Nivolumab in nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 374(5): 493-494
4 Garassino MC et al., Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1–selected patients: updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. WCLC 2016, OA03.02
5 Garassino MC et al., Durvalumab in ≥3rd-line locally advanced or metastatic, EGFR/ALK wild-type NSCLC: results from the phase 2 ATLANTIC study. WCLC 2016, PL04a.03
6 Juergens RA et al., Pemetrexed/cisplatin + durvalumab ± tremelimumab in patients with advanced non-squamous NSCLC: A CCTG phase Ib study – IND.226 Cohort 1. WCLC 2016, MA09.03
7 Verschraegen C et al., JAVELIN Solid Tumor: safety and clinical activity of avelumab (anti-PD-L1) as first-line treatment in patients with advanced NSCLC. WCLC 2016, OA03.03
8 Gettinger SN et al., First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: long-term outcomes from CheckMate 012. WCLC 2016, OA03.01
9 Langer CJ et al., Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: KEYNOTE-021 Cohort G. WCLC 2016, MA09.02
10 Adam J et al., Multicentric French harmonization study of PD-L1 IHC testing in non-small cell lung cancer. WCLC 2016, PL04a.04

© Springer-Verlag

专访：比利时鲁汶大学校医院呼吸肿瘤科/肺病学医学博士 Johan Vansteenkiste

哪类人群适合免疫疗法?



© private

Johan Vansteenkiste，医学博士
比利时鲁汶大学校医院呼吸肿瘤科/肺病学

存在哪些定义适合免疫疗法病人的标志物?

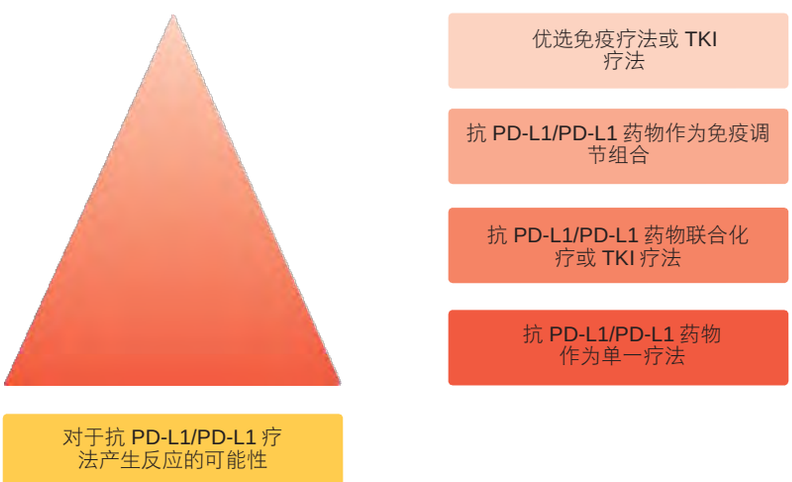
当我们考虑对于 NSCLC 的免疫疗法时应该认识到，大约有 20%的经治患者出现反应。为了使治疗用于更有可能获得反应的患者，生物标志物可能颇有价值。根据免疫组织化学，在临床实践中确立的一种生物标志物是肿瘤上的 PD-L1 表达。目前，存在不同的方法来评估 PD-L1 表达，但它们看起来在慢慢合并；因此，或许我们终将基于免疫组织化学而拥有一种相当可靠的读出方法。PD-L1 不像我们用于开出靶向药物处方的分子畸变那样是绝对标志物，而是所谓的富集标志物。这意味着 PD-L1 表达越高，患者对免疫治疗产生反应的可能性越大。患者可能为 PD-L1 阴性并仍有反应，但这只是很少数的情况。因此，PD-L1 表达有助于选择患者接受这类昂贵的治疗，并且在或许存在其他优选的可用治疗选择时，有助于选择患者进行免疫治疗（**图**）。

在哪些条件下应当避免采用免疫治疗方法?

免疫疗法的确代表了 NSCLC 治疗领域的巨大进步，但并不太适合某些病人，甚至对于一些患者禁忌采用这种类型的治疗。一般排除标准包括既往异体骨髓移植或实体器官移植，因为免疫系统抑制对于这些病人至关重要。另一种禁忌情况是自身免疫疾病或自身免疫病史，因为通常这些病人已经接受了免疫抑制治疗。在这些情况下，刺激免疫系统显然是不可取的，当然也不应刺激往往居于自身免疫疾病发病机理中心的淋巴细胞。此外，还存在其他一些不那么绝对的脆弱点，比如间质性肺病、活动性肝炎或者自身免疫情况以外需要采用超过 10 mg 强的松当量每日剂量的皮质类固醇进行全身治疗的病况。需要高剂量皮质类固醇治疗脑转移的癌症病人就是一个典型的例子。

您如何评价有关报销和可用性等实际限制的全球情况?

我们已经看到 NSCLC 免疫疗法取得的进步，但这些药物大都十分昂贵。因此，患者获得这种疗法的可能性在世界不同地区差异很大。在比较发达的国家，我们看到针对免疫疗法的报销正在逐步实施，但即使是发达国家也会根据增量成本非常慎重地考虑增量价值。例如在英国，国家机构 NICE 拒绝 NSCLC 的免疫疗法，因为成本不与患者获得真正附加价值相当。显然，还有很长的路要走。我们只能希望一旦更多的药物获得批准，将会存在竞争，进而可能降低免疫疗法的成本。这将在越来越多的患者和越来越多的国家中创造获得这种重要疗法的可能性。 ■



图：根据 PD-L1 表达，对免疫疗法产生反应的可能性，以及优选的治疗方法

© Springer-Verlag

采用尼达尼布（nintedanib）抗血管生成：在间皮瘤中的活性和潜在生物标志物

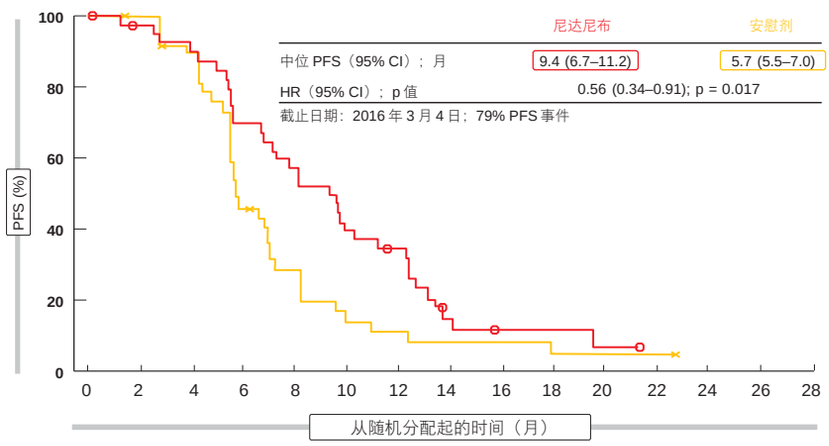
LUME-Meso

恶性胸膜间皮瘤通常具有不良的患者预后，因为其往往在确诊时已属晚期。唯一获批的治疗方案由培美曲塞和顺铂的组合构成，其产生约为 1 年的中位 OS [1]。随机化、双盲、安慰剂对照、II 期 LUME-Meso 试验测试了口服多重激酶抑制剂尼达尼布用于间皮瘤的治疗。尼达尼布以 VEGF1-3、FGFR1-3 和 PDGFRα/β 以及 Src 和 Abl 激酶介导的促血管生成通路为靶标；这些都参与间皮瘤的发病机理[2，3]。与同类其他药物相比，尼达尼布能够安全地与常用化疗结合使用。尼达尼布已在间皮瘤体外和体内模型中展现出功效[4]。

LUME-Meso 试验在未接受过既往化疗的不可切除性恶性胸膜间皮瘤患者中评价了向培美曲塞/顺铂标准化疗添加每日两次 200 mg 尼达尼布（n = 44）与安慰剂联合培美曲塞/顺铂（n = 43）的比较。没有发生疾病进展的患者维持使用尼达尼布（试验组）或维持使用安慰剂（对照组）直到病情进展。将 PFS 定义为主要终点。该试验是探索性研究，所有统计数据应为叙述性的。

在上皮样亚型中的特定优势

向化疗添加尼达尼布带来了有临床意义的 3.7 个月的 PFS 改善（9.4 个月与 5.7 个月；HR，0.56；p = 0.017；**图**）[5]。几乎所有的亚组都从该联合中得到较大的获益。尼达尼布治疗患者还展现出改善的反应率（59 %与 44 %）和 OS 延长的趋势（18.3 个月与 14.5 个月；HR，0.78），但是结果仍不成熟。具有上皮样组织学的患者占研究人群的近 90%。该组中的 PFS 结果与总体人群中相仿，而 OS 显示出进一步的改善（18.3 个月与 15.2 个月；HR，0.68），但是没有达到统计学显著性。



图： LUME-Meso：在恶性胸膜间皮瘤患者中采用标准化疗外加尼达尼布或安慰剂的 PFS

安全特性与先前组合研究中观察到的相一致，主要特征为腹泻和红细胞减少。≥3 级的 AE 很少发生。诸如高血压、出血或血栓栓塞等通常在使用 VEGF/ VEGFR 抑制剂时报道的 AE 较为罕见，并且两组之间的 AE 良好均衡。尼达尼布的添加没有减少完成的化疗周期数或化疗的剂量强度。基于这些数据，LUME-Meso 验证试验的 III 期部分正在招募患者。其研究设计与 II 期部分相同，但只招募具有上皮样组织学的患者。

血管生成因子和放射性示踪剂成像

尼达尼布联合多西他赛已获批准用于化疗失败后的肺腺癌治疗，但并不是所有此类患者都能从这种抗血管生成的方法中获益。因此，对反应预测性标志物的鉴别至关重要。II 期试验评估了在使用尼达尼布联合多西他赛治疗的 NSCLC 患者中，VEGF、FGF、PDGF 的血浆水平与 DCR、PFS、OS 这些临床终点之间的相关性[6]。此项试验包含 38 名诊断为 IIIB/IV 期肺腺癌的患者，他们在铂类一线化疗后已发生病情进展。这是在 NSCLC 患者中使用血管生成因子作为尼达尼布治疗反应生物标志物的首个试验。分析得到了可喜的结果：血管生成因子，尤其是 FGF 的水平与更长的 OS 相关。此外，1 级高血压的发生与 PFS 改善相关。

在相同的患者人群中，Arrieta 等人评价了 PET/计算机断层扫描（CT）连同肽放射性示踪剂[^{68}Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]2 的使用，以测量肿瘤组织血管生成期间 αvβ3 整联蛋白的表达[7]。αvβ3 整联蛋白是用于快速生长恶性细胞无创监测以及治疗反应评估的分子靶标。结果表明，较大的基线肿瘤体积与较长的 PFS 相关。肺/脾最大标准吸收值指数的百分比变化的降低（> 11.8%）与 OS 改善相关。根据研究者的观点，对于接受尼达尼布治疗的 NSCLC 患者的反应评

© Springer-Verlag

估，[68Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]2 PET/ CT 似乎是比[18F]-FDG PET/ CT 更有用的工具。 ■

参考文献

1 Vogelzang NJ et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21(14): 2636-2644

2 Robinson BW & Lake RA, Advances in malignant mesothelioma. New Engl J Med 2005; 353(15): 1591-1603

3 Khusial PR et al., Src activates Abl to augment Robo1 expression in order to promote tumor cell migration. Oncotarget 2010; 1(3): 198-209

4 Laszlo V et al., Preclinical investigation of the therapeutic potential of nintedanib in malignant pleural mesothelioma. WCLC 2015, ORAL14.07

5 Grosso F et al., Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial, WCLC 2016, OA22.02

6 Lee-Cervantes D et al., Soluble angiogenic factors as predictive biomarkers of response to docetaxel plus nintedanib as second-line therapy in NSCLC. WCLC 2016, P2.03b-083

7 Arrieta O et al., PET-CT with 68Ga-RGD as biomarker of response to nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in NSCLC. WCLC 2016, P2.03b-088

改变实践的肺癌分期细分完善

第 8 版 TNM 分类已于近期开始实施。与 2009 年发布的第七版[1]相比，对肺癌分期做出了几项重要调整，目的在于改善预测和研究[2]。来自西班牙巴塞罗那塔拉萨 Mútua Terrassa 大学医院胸外科的医学博士 Ramón Rami-Porta 认为，“研究对于可用各种治疗选择进行治疗的小型肿瘤而言尤为重要”[3]。新版本以大量患者为基础，为其稳健性提供了支持[4]。

小肿瘤的区分

有关 T 描述的变化解释了肺部小肿瘤的多样性，这在临床上可使用现代计算机断层扫描技术加以识别。Rami-Porta 博士强调，“在 2011 年前还未获定义的肿瘤已经得到了命名”。例如，这适用于原位腺癌（Tis[AIS]）和微浸润腺癌（T1mi）。以往，术语“Tis”仅表示鳞状细胞癌。“在此做出区分很重要，因为患者可能同时患有这两种疾病，”Rami-Porta 博士解释道。对应于新 T1a 类别的最小实体瘤具有 1 cm 的最大直径（**表 1**）。

新的分类将提高对小肿瘤的认识。此外，这些肿瘤可以用于研究新的治疗选择，诸如立体定向放疗、射频消融、微波，或者其组合等。最小切除术在此获得关注，同样还有总体上的肿瘤生物学研究。“一些肿瘤，比如原位腺癌等，将不会马上切除，而是先进行观察，从而能够对生长和密度等因素作出评估。”

表 1
根据肿瘤大小的 T 类别

描述子	类别
≤ 1 cm	T1a
> 1-2 cm	T1b
> 2-3 cm	T1c
> 3-4 cm	T2a
> 4-5 cm	T2b
> 5-7 cm	T3
> 7 cm	T4
支气管 < 2 cm	T2
总肺不张	T2
膈膜	T4

N 和 M 变化

为了量化淋巴结转移，可以使用结位置以及第 7 版定义的结区域。“基于位置，有五种量化结疾病的可能情况”，Rami-Porta 博士表示（**表 2**）。因为 N1b 和 N2a1 患者具有相同的预后，这些可能情况对应于四个预后群组。受累及的淋巴结、结区域和结位置的数量十分重要。淋巴结比率也很重要，它为受累及的淋巴结与去除的淋巴结的比率。Rami-Porta 博士指出，“所有这些只能在病理分期过程中评估”。

在 M 描述子的方面，新分类认为 M1 病灶数量比位置更重要。已经对胸腔外转移进行了细分，将一个或多个器官中的一个胸腔外转移与多个胸腔外转移区分开来。Rami-Porta 博士指出，“胸腔外转移的子分类将会有助于对低转移性疾病和低进展进行统一的定义，在当前对它们的定义还相当松散”。

关于测量和染色的建议

另一项创新涉及部分实体瘤的肿瘤大小评估。对于计算机断层扫描评估来说，仅关注实体部分，因为其似乎等同于侵袭性部分。病理学家仅根据侵袭性部分的大小确定 T 类别，而不考虑整个肿瘤的大小，包括任何表现出贴壁生长的部分。“这一创新将会改变我们的实践”，Rami-Porta 博士强调，“我们曾经习惯于测量整个肿瘤的大小”。

© Springer-Verlag

表 2
按淋巴结位置数量量化淋巴结疾病

单个 N1	N1a
多个 N1	N1b
N2，单个 N2 无伴发 N1 疾病（“跳跃转移”）	N2a1
N2，单个 N2 具有伴发 N1 疾病	N2a2
N2，多个 N2	N2b

此外，建议使用弹性染色剂鉴别脏层胸膜浸润，这已被证明是重要的预后因素。Rami-Porta 博士指出，分期可根据胸膜浸润的程度而改变。“如果根据苏木精和曙红染色剂的染色不够清晰，那么使用弹性染色剂就相当重要。”当存在具有多个原发病灶的肺癌时，TNM 分期会针对每个肿瘤分配。在具有毛玻璃样阴影/贴壁性特征的多发性腺癌中使用最高 T 类别，并且在括号中给出肿瘤的数量。

Rami-Porta 博士总结认为，“在第 8 版 TNM 分期中对于肺癌的创新将提高我们能力，从而细化预后，改善今后试验中的肿瘤分层，推动未来研究，并促进统一的肿瘤分类以及前瞻性数据的收集”。 ■

参考文献

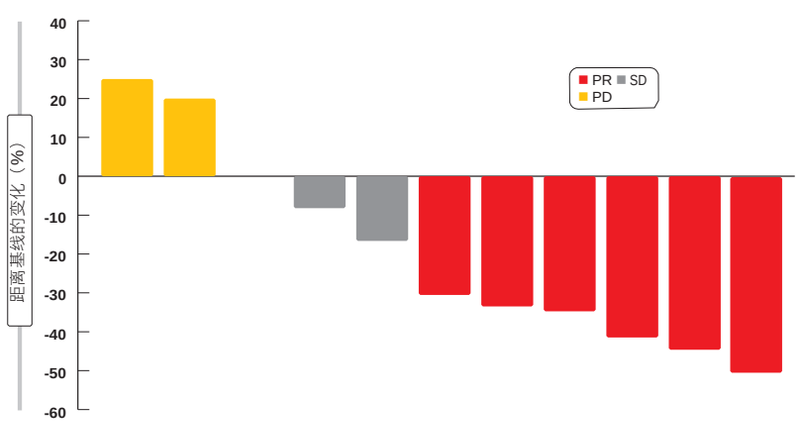
1 Sobin LH et al., TNM classification of malignant tumours, 7th Edition. November 2009, Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-4443-3241-4
2 Goldstraw P et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51
3 Rami-Porta R, Lung cancer staging – changing the clinical practice, WCLC 2016, PL03.02
4 Rami-Porta R et al., The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2014; 9: 1618-1624

HER2 驱动突变抑制能够带来获益

在 NSCLC 中已经发现 *HER2*（*ErbB2*）的扩增或过表达，并且在约 2%-4%的患者中发生体细胞 *HER2* 突变[1,2]。*HER2* 突变晚期 NSCLC 的化疗反应不佳[3]。类似地，单药 pan-HER 抑制剂似乎仅产生有限的获益，且反应罕见而短暂[4,5]。

来那替尼（Neratinib）联合替西罗莫司（temsirolimus）

这里，双通路抑制代表了潜在的治疗方法。根据临床前数据[4]和 I 期研究[5]，HER2/EGFR 抑制性 TKI 来那替尼和 mTOR 抑制剂替西罗莫司具有协同作用。因此，一项国际随机化 II 期试验在 60 名晚期或转移性 *HER2* 突变 NSCLC 患者中对添加和未添加 8 mg/周替西罗莫司的每日一次 40 mg 来那替尼进行了测试[6]。鉴于单药来那替尼之前没在肺癌中得到具体评估，每组均独立评价。



图： 在 11 名晚期 *HER2* 阳性 NSCLC 患者中对吡咯替尼的反应

这种对 HER2 和 PI3K 通路的同时抑制诱导了优于仅阻断 HER2 通路的一定活性。来那替尼联合替西罗莫司治疗带来 4.0 个月的中位 PFS（单药来那替尼为 2.9 个月），以及 15.1 个月的中位 OS（单药来那替尼为 10.0 个月）。联合使用时，14%的患者获得反应（单药治疗为 0%）。这里，1 名患者获得完全缓解（2%），5 名患者显示出部分缓解（12%）。最常见的毒性是腹泻，但可以用提前洛哌丁胺（loperamide）预防对此进行控制。

根据对体细胞 *HER2* 突变分布和最佳治疗反应的分析，没有发生突变特异性反应；在多种 *HER2* 变体中均

© Springer-Verlag

观察到偶发的反应。由于一些患者具有>1 年的长期反应，因此针对预测性生物标志物的寻找正在进行当中。

吡咯替尼（pyrotinib）的可喜结果

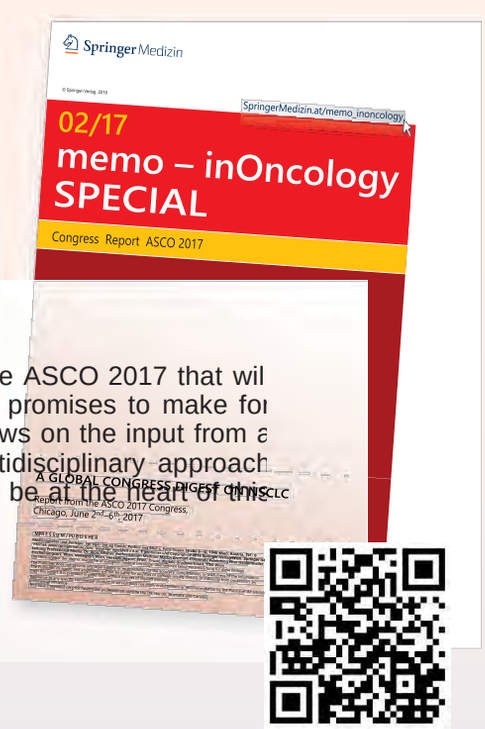
新型口服 TKI 吡咯替尼针对 ATP 以不可逆方式与 HER2 和 EGFR 的结合。在 WCLC 上介绍了来自开放标签单组 II 期试验的令人鼓舞的初步结果[7]。该研究评估了 11 名经历至少一次化疗方案后的晚期 *HER2* 阳性 NSCLC 患者采用的每日一次 400 mg 吡咯替尼的结果。

六名患者（54.5%）发生了部分反应，三名患者（27.3%）经历疾病稳定（图）。中位 PFS 为 6.2 个月，在分析时有五名患者仍在治疗，而尚未达到 OS。腹泻、疲劳和皮疹是最常见的 AE，但所有这些 AE 均为 1 级或 2 级。将要进行多中心大规模 II 期临床试验来验证这些结果。

此外，一项单组开放标签多中心 II 期临床试验正在晚期 *HER2* 突变阳性 NSCLC 患者中，对在铂类化疗失败后作为单药以及与紫杉醇（paclitaxel）组合的 ErbB 家族阻断剂阿法替尼（afatinib）进行测试[8]。阿法替尼已在 *HER2* 突变肺癌模型中证明了临床前活性，并在 *HER2* 突变 NSCLC 患者中也显示出临床活性[2，9]。

参考文献

1 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247
2 Mazières J et al., Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003
3 Garrido-Castro AC & Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. Transl Lung Cancer Res 2013; 2(2): 122-127
4 Perera SA et al., HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. PNAS 2009; 106(2): 474-479
5 Gandhi L et al., Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-de- pendent and other solid tumors. J Clin Oncol
2014; 32(2): 68-75
6 Gandi L et al., Neratinib ± temsirolimus in HER2-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study. WCLC 2016, MA04.02
7 Ren S et al., Preliminary results of a phase II study about the efficacy and safety of pyrotinib in patients with HER2-mutant advanced NSCLC. WCLC 2016, MA04.03
8 Zhou C et al., Afatinib in patients with advanced HER2 mutation-positive NSCLC previously treated with chemotherapy. WCLC 2016, P2.06-013
9 De Grève J et al., Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. Lung Cancer 2012; 76: 123-127



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2017 that wil be held in Chicago, in June of this year. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ASCO 2017
Annual Meeting
CHICAGO, 2–6 JUNE 2017